



**República Federativa do Brasil**  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 1105740-8 A2**

**(22) Data do Depósito:** 22/12/2011

**(43) Data da Publicação:** 03/11/2015  
**(RPI 2339)**



**(54) Título:** HIDROGEL HÍBRIDO CONTENDO MATERIAL NANOPARTICULADO PARA ENCAPSULAMENTO DE FÁRMACO

**(51) Int. Cl.:** C08J 3/02; C08F 16/06; C08B 37/00; C08K 3/36

**(73) Titular(es):** COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR

**(72) Inventor(es):** DUCLERC FERNANDES PARRA, ADEMAR BENÉVOLO LUGÃO, MARIA JOSÉ ALVES DE OLIVEIRA

**(74) Procurador(es):** JULIO CESAR CAPELLA FONSECA

**(57) Resumo:** HIDROGEL HÍBRIDO CONTENDO MATERIAL NANOPARTICULADO PARA ENCAPSULAMENTO DE FÁRMACO. A presente invenção refere-se à formulação, ao processo de obtenção e ao hidrogel híbrido de base polimérica contendo material para encapsulamento de fármaco de interesse. Mais particularmente, a invenção descreve a síntese de membranas híbridas de polímero- argila por processo de polimerização por irradiação para imobilização de fármaco de interesse e sua adequação à liberação. As referidas membranas híbridas são preparadas à base de polímero hidrossolúvel, como poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP), poli(álcool vinílico) (PVAL), poli(glicol etilênico) (PEG), Agar, quitosana, ou outro polímero hidrossolúvel, ou uma mistura destes, e de aditivo nanoparticulado de argila, que é dissolvido na matriz polimérica. O processo de polimerização por radiação da solução polímero-argila resulta na formação de uma rede polimérica tridimensional híbrida e reticulada, onde pode ser imobilizado em seu interior e liberado de forma controlada o fármaco de interesse para tratamento tópico de doenças. Adicionalmente, o processo relatado nesta invenção permite simultaneamente(...)

## **“HIDROGEL HÍBRIDO CONTENDO MATERIAL NANOPARTICULADO PARA ENCAPSULAMENTO DE FÁRMACO”**

### **Campo Técnico da Invenção**

A presente invenção refere-se à formulação, ao processo de obtenção e ao  
5 hidrogel híbrido de base polimérica contendo material para encapsulamento de  
fármaco para tratamento tópico de doenças. Mais particularmente, a invenção  
descreve a síntese de membranas híbridas de polímero-argila por processo de  
polimerização por irradiação para imobilização de fármaco de interesse e sua  
adequação à liberação. As referidas membranas híbridas são preparadas à base de  
10 polímero hidrossolúvel, como poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP), poli(álcool vinílico)  
(PVAL), poli(glicol etilênico) (PEG), Agar, quitosana, ou outro polímero hidrossolúvel,  
ou uma mistura destes, e de aditivo nanoparticulado de argila, que é dissolvido na  
matriz polimérica. O processo de polimerização por radiação da solução polímero-  
argila resulta na formação de uma rede polimérica tridimensional híbrida e reticulada,  
15 onde pode ser imobilizado em seu interior e liberado de forma controlada um fármaco  
de interesse para tratamento tópico. Adicionalmente, o processo relatado nesta  
invenção permite simultaneamente a síntese da solução polimérica, a imobilização do  
fármaco e a esterilização de todo o sistema de liberação. Uma modalidade não  
limitativa da invenção refere-se à aplicação do hidrogel híbrido obtido para  
20 encapsulamento de fármaco de interesse para tratamento tópico de Leishmaniose  
cutânea.

### **Fundamentos da Invenção e Estado da Técnica**

A tecnologia associada à modificação da liberação de fármacos, ou outras  
substâncias bioativas, a partir de preparações farmacêuticas sofreu um incremento  
25 notório nas últimas décadas na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às  
formas farmacêuticas de liberação controlada (Ansel et. al. 2007). Ampla variedade de  
sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, tem  
sido objeto de investigação na área da indústria farmacêutica, (Bogner, 1997). Entre  
estes sistemas estão incluídos os lipossomas, as bombas osmóticas, os revestimentos  
30 entéricos, os sistemas transdérmicos, os pró-fármacos, os sistemas matriciais  
poliméricos, entre outros.

A melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada depende  
estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do

fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão alvo. Dentro das várias opções, os polímeros são agentes versáteis e promissores para exercer tal função.

#### Formas de liberação controlada de fármacos

5           Existem três mecanismos primários pelos quais os agentes ativos podem ser liberados por uma matriz polimérica: difusão, sistema osmótico e intumescimento seguido de difusão. Um deles ou todos podem ocorrer em um dado sistema (Pezzini et. al. 2007; Chien 1992; Lanchmann et. al. 1986; Lordi, 1986).

10           No sistema monolítico, o fármaco encontra-se disperso numa matriz polimérica e é liberado por difusão a partir da matriz. O fármaco pode estar dissolvido no polímero consoante à sua solubilidade. A difusão ocorre quando o fármaco ou outro agente ativo passa através do polímero que constitui a matriz, (Pezzini et. al. 2007). A difusão pode ocorrer em escala macroscópica, através dos poros. No caso da difusão, um polímero e um agente ativo são misturados para a formação de um sistema  
15 homogêneo também conhecido por matriz. A difusão ocorre quando o ativo passa da matriz polimérica para o ambiente externo, (Lopes et. al. 2005). Com a contínua liberação, ocorre normalmente uma redução na taxa de liberação devido às grandes distâncias de percurso do composto.

20           Nos sistemas de reservatório, o fármaco encontra-se na região central deste sistema rodeado por uma fina camada polimérica. A liberação ocorre por difusão através de uma membrana que pode ser de natureza porosa ou não. Nos sistemas porosos, a presença dos poros permite que se estabeleça a ligação entre as duas faces da membrana, enquanto nos sistemas não porosos, não ocorre o contato entre a zona interior e exterior. Para os sistemas de liberação controlados por difusão  
25 supracitados, os dispositivos são estáveis no ambiente biológico e não mudam o seu tamanho por meio de intumescimento ou degradação. Nesses sistemas, a combinação escolhida de matrizes poliméricas e agentes bioativos deve permitir ao bioativo se difundir através dos poros do polímero sempre que o sistema for introduzido no ambiente biológico e sem que isto signifique uma mudança propriamente no polímero,  
30 (Ansel et. al. 2007).

Os sistemas controlados por intumescimento encontram-se inicialmente secos e quando inseridos no corpo irão absorver os fluidos biológicos, incham-se e concomitantemente liberam o princípio ativo. O intumescimento faz com que o volume da matriz aumente, e como consequência ocorra o aumento no tamanho do

espaçamento da rede molecular, e desta forma permite que a droga se difunda através da rede para o ambiente externo, (Lopes et. al. 2005; Lanchmann et. al. 1986; Lordi, 1986).

5 Algumas características dos polímeros utilizados em sistemas de liberação prolongada podem interferir na liberação, tais como a composição química, em que a velocidade de degradação depende do tipo de ligações entre os monômeros.

O sistema de liberação ideal deve ser, portanto: inerte, biocompatível, mecanicamente forte, confortável, capaz de suportar um carregamento elevado de compostos ativos, seguro contra liberações acidentais, simples de administrar e  
10 remover e fácil de fabricar e esterilizar. Sabe-se que membranas de hidrogéis poliméricos vêm apresentando resultados satisfatórios como veículo de liberação por apresentar biocompatibilidade com tecidos vivos.

#### O fármaco usado de forma convencional *versus* o fármaco usado na forma controlada

15 Sistemas de liberação modificada oferecem várias vantagens quando comparados aos sistemas convencionais de administração de fármacos. Nas formas de administração convencionais (nebulização "spray", injeção, pílulas) a concentração da droga na corrente sanguínea apresenta um aumento, atinge um pico máximo e então declina. Desde que cada droga possui uma faixa de ação terapêutica acima da  
20 qual ela é tóxica e abaixo da qual ela é ineficaz, os níveis plasmáticos são dependentes das dosagens administradas, (Jain et. al. 2002).

Este fato é problemático se a dose efetiva estiver próxima à dose tóxica, (Dumitriu S., 1994). O objetivo dos sistemas de liberação controlada é manter a concentração do fármaco entre estes dois níveis por um tempo prolongado, utilizando-se de uma única dosagem. A diferença de concentração plasmática efetiva em função  
25 do tempo, entre sistemas convencionais e de liberação controlada possui diferenças acentuadas, pois a liberação controlada não apresenta picos de concentração do fármaco e resguarda a administração de níveis tóxicos.

#### O importante controle da concentração terapêutica

30 Do ponto de vista do tratamento clínico, o controle de concentração terapêutica é importante. De fato, trabalhos recentes tratando de liberação controlada têm fornecido numerosas evidências do seguinte: a) casos de um aumento na eficácia terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco, a partir da degradação da matriz e maior tempo de permanência na circulação; b) diminuição

significativa da toxicidade; c) a natureza e composição dos veículos é muito variada e, ao contrário do que se poderia esperar, não há predomínio de mecanismos de instabilidade e decomposição do fármaco (degradação biológica p. ex. enzimas, pH e outros), sendo sua administração segura (sem causar reações inflamatórias locais) e conveniente ao paciente, (menor número de doses). d) existe a possibilidade de direcionamento a alvos específicos, sem retenção significativa do fármaco; e) tanto substâncias hidrofílicas (afinidade à água) quanto lipofílicas (afinidade a solventes não aquosos) podem ser incorporadas.

Portanto, sistemas de liberação controlada representam um desenvolvimento relativamente novo e, quanto às suas necessidades, têm o objetivo de prolongar e melhorar o controle da administração de fármacos.

#### A Leishmaniose cutânea e o atual tratamento

A Leishmaniose cutânea é causada por um protozoário do gênero *Leishmania* transmitida por mosquitos flebotômídeos. Clinicamente é caracterizada por febre prolongada, palidez, emagrecimento e feridas de difícil cicatrização na pele. A Leishmaniose é endêmica em diversas partes do mundo com uma população de risco estimada em 350 milhões de pessoas, com incidência de 2 milhões de novos casos por ano e uma prevalência de 12 milhões de pessoas. Os casos de Leishmaniose cutânea são encontrados principalmente no Irã, Arábia Saudita, Brasil, Peru e Afeganistão (WHO/OMS, 1995). Vários reservatórios têm sido identificados: na área urbana o cão é a principal fonte de infecção; no ambiente silvestre destacam-se as raposas e os marsupiais. O homem insere-se no ciclo epidemiológico como hospedeiro eventual, mas em áreas epidêmicas pode ser considerado reservatório, podendo ocorrer a transmissão homem-vetor-homem, sem necessidade dos canídeos (Biblioteca virtual em Saúde, 2008). No Brasil são observadas as duas situações epidemiológicas: uma de doença ligada a florestas, aumentando sua incidência após desmatamento, com vetores e reservatórios silvestres, sendo considerada uma doença ocupacional com maior incidência em adultos do sexo masculino que trabalham na área de risco, predominantemente na Amazônia; a outra é relacionada à transmissão domiciliar e peri-domiciliar por espécies de vetores adaptados ao ambiente modificado pelo homem e reservatórios representados principalmente pelos cães, sendo neste caso a incidência equivalente em ambos os sexos e em todas as faixas etárias, característica da região Sudeste.

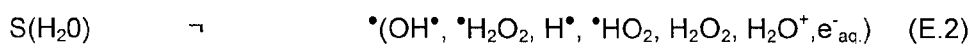
De acordo com a OMS, os antimoniais pentavalentes, utilizados na clínica médica há 60 anos, são os fármacos de primeira escolha para tratamento da Leishmaniose, dentre eles o antimoniato de meglumina (Glucantime). Para Leishmaniose cutânea, o tratamento recomendado de Glucantime é de uma dose de 5 10 a 20 mg de Sb/Kg.dia por 20 dias seguidos, sendo a aplicação via parenteral intravenosa ou intramuscular. Caso não haja melhora da ferida 3 meses após o término do tratamento, o mesmo deverá ser repetido por igual período apenas uma vez. A eficácia terapêutica é geralmente alta se este regime é adotado, entretanto o tratamento apresenta uma série de inconvenientes, dentre eles o fato de ser 10 acompanhado de efeitos colaterais incluindo cardiotoxicidade e hepatotoxicidade (Berman, 1988; Hepburn *et al.*, 1994).

#### Modificação polimérica por radiação gama (Reticulação)

A maior parte do estudo dos efeitos da radiação sobre polímeros leva em conta apenas as reações subsequentes à formação de radicais livres, (Sangster *et al.* 1989) 15 sendo que os sistemas de polimerização estudados estão centrados nos monômeros que sofrem reação de polimerização ou nos polímeros que sofreram modificação por radiação, (Haji-Saeid *et al.* 2007). A radiação ionizante em materiais orgânicos, geralmente, contendo carbonos quaternários na cadeia principal tende a degradá-los por reações de cisão, enquanto que os demais tendem a formar radicais facilitando as 20 reações de reticulação.

O processo de polimerização via radical livre induzido por radiação ionizante envolve as etapas de iniciação (E.1 a 3), propagação(E.4 a 6) e terminação(E.7 e 8), segundo o esquema, (Marcelo *et al.* 1998):

#### 25 a) Iniciação



#### 30 b) Propagação



#### c) Terminação



Onde:  $R^{\bullet}$  = radical livre de iniciação

M = monômero

5  $RM^{\bullet}$  = cadeia intermediária propagando-se

n = equivale às várias repetições dos monômeros

T = inibidor (ou terminador)

$T^{\bullet}$  = radical não propagador

S = Solvente aquoso

10 Este processo leva à formação de uma estrutura reticulada na qual se podem imobilizar moléculas que se liguem por forças de Van der Waals e por ligações de hidrogênio.

As reações de terminação do processo de radiação ocorrem com um radical intermediário e um radical livre iniciador, ou entre dois radicais intermediários ou ainda  
15 entre espécies radicalares oxidadas. Durante a irradiação de polímeros outras reações ocorrem, como: cisão de cadeias poliméricas, formação de duplas ligações, enxertia e recombinação de radicais formados, entre outras. Para reduzir o efeito inibidor do oxigênio molecular nas reações via radical livre, os monômeros devem ser irradiados em atmosfera isenta de  $O_2$ , de preferência inerte ( $N_2$ ). Em presença de água como  
20 maior fração no sistema formulado, esta sofre radiólise produzindo espécies radicalares como  $OH^{\bullet}$ ,  $^{\bullet}H_2O_2$ ,  $H^{\bullet}$ ,  $^{\bullet}HO_2$ ,  $H_2O_2$ ,  $H_2O^+$ ,  $e^-_{aq}$ , que participam de reações com as cadeias poliméricas.

A ligação cruzada ocorre entre cadeias poliméricas longas por meio de ligações covalentes geradas por radiação, com reações químicas na sequência formando uma  
25 rede tridimensional. Na reticulação as moléculas poliméricas se ligam quimicamente formando uma única molécula, de massa molar média maior. No processo de reticulação por radiação, se o polímero for irradiado por tempo considerável, o material eventualmente tornar-se-á uma molécula de altíssima massa molar. As alterações físicas provenientes da reticulação incluem aumento da temperatura de transição  
30 vítrea, ocorrendo pouca ou quase nenhuma alteração física para a fase cristalina do polímero. Através do uso da radiação, sistemas poliméricos reticulados em presença de fármacos podem ser obtidos como produtos do tipo sistema de liberação modificada para aplicações em tratamento médico.

Hidrogéis poliméricos

Hidrogéis, ou géis contendo água, são polímeros caracterizados por sua hidrofiliabilidade e insolubilidade em água. Em meio aquoso, esses hidrogéis intumescem (ou incham) até um volume de equilíbrio, mas preservam seu formato original. A hidrofiliabilidade é devida à presença de grupos solúveis em água como:  
5   —OH, —COOH, —CONH, —SO<sub>3</sub>H, entre outros presentes na cadeia polimérica, (Bavaresco, et. al. 2002).

A insolubilidade e a estabilidade destes géis são devidas à presença de uma rede tridimensional. O intumescimento resulta de um balanço entre as forças de dispersão atuando nas cadeias hidratadas e as forças coesivas devido às ligações  
10   covalentes cruzadas. Outras interações características também estão presentes, entre elas as interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio e de dipolo-dipolo (Benamer et. al. 2006), tornando-se o grau e a natureza das ligações cruzadas responsáveis por suas características no estado intumescido.

As propriedades mecânicas dos hidrogéis dependem principalmente da rigidez  
15   original das cadeias poliméricas, do tipo de retículo, da densidade das ligações cruzadas e do intumescimento como resultado do balanço hidrofílico e hidrofóbico.

O desenvolvimento dos hidrogéis como biomateriais começou em 1940 quando se descobriu que esse material, por causa da sua hidrofiliabilidade, poderia ser utilizado para a substituição de tecidos orgânicos ou para outras aplicações biomédicas,  
20   (Peppas et. al. 1981). Recentemente descobriu-se que esses hidrogéis são excelentes suportes para liberação de droga e macromoléculas bioativas, surgindo assim a idéia do Sistema de Liberação Controlada, um conceito promissor que deverá substituir as técnicas convencionais do uso de drogas (comprimidos, injeções e pulverizações), (Jenkins M. J. 2007).

25   Podem-se destacar na literatura patentária relacionada ao desenvolvimento de hidrogéis os seguintes documentos de patente como referência:

A patente PI0206063-9 refere-se a um processo de fabricação de hidrogéis de álcool polivinílico para a incorporação de proteínas com utilização de agente químico reticulante. Porém, não utiliza a radiação ionizante de fonte gama <sup>60</sup>Co, o que  
30   possibilita a reticulação e a esterilização ao mesmo tempo.

A patente PI9306038-6 refere-se à obtenção de hidrogéis poliméricos fotopolimerizáveis com utilização de luz ultravioleta ou visível ou energia térmica contendo os polímeros terminais hidrofílicos que permitam sua biodegradação. No

entanto, esta patente não prevê a utilização de energia ionizante que, além de polimerizar efetivamente, esteriliza as membranas obtidas por esse processo.

A patente PI0404696-0, sobre um processo de obtenção de hidrogel, refere-se a uma membrana de hidrogel parcialmente biodegradável, e a um novo processo de incorporação de quitosana, polímero biodegradável, que em solução é inserida em membranas formadas tipicamente por polímeros solúveis em água. Após sua reticulação formam-se redes absorvedoras de água, ou seja, hidrogéis. O intumescimento das mesmas feitas com solução de quitosana corresponde à novidade do processo, cuja característica principal é a parcial biodegradação. Porém, é um caso de hidrogel não híbrido, ao contrário do hidrogel da presente invenção.

A patente PI0402081-2 relata um processo de obtenção de gel hidrofílico por reticulação de uma solução aquosa de um ou mais polímeros hidrofílicos, gel hidrofílico curativo, microesfera, método de tratamento de queimaduras, método de tratamento de pele, método de embolização e uso do gel hidrofílico ou curativo. O processo de obtenção de géis hidrofílico ocorre por exposição desta solução a um sistema de baixa energia, gerador de radicais hidroxilas, que compreende uma fonte de baixa energia em presença de peróxido em um aspecto particular. Da mesma forma, o gel hidrofílico objeto desta patente não se caracteriza por um hidrogel híbrido.

A patente PI0415466-5 refere-se a um sistema de distribuição de fármacos para liberar um agente biologicamente ativo através da pele de um paciente, que compreende: (I) um emplastro de pré-tratamento adaptado para ser colocado sobre a pele do paciente, sendo que o emplastro de pré-tratamento possui uma membrana "de revestimento de um arranjo de microprojeções", ficando aderida à membrana de revestimento, cujo arranjo inclui uma pluralidade de microprojeções adaptadas para perfurar córnea do paciente, sendo que o referido emplastro de pré-tratamento inclui um modelo de pele que permanece sobre a pele do paciente depois que o emplastro de pré-tratamento é aplicado sobre a pele e removido da pele do paciente; (II) um emplastro de gel que tem uma superfície do topo e uma superfície do fundo, incluindo um reservatório que contém uma formulação de hidrogel e tendo uma área de contato com a pele na faixa entre aproximadamente 0,5 e 30 cm<sup>2</sup>. A referida patente tem como objeto a distribuição transdérmica de fármacos, mais particularmente referindo-se a um método e sistema de pré-tratamento para distribuição percutânea, que proporciona a distribuição prolongada de fármacos, incluindo a formulação de um hidrogel que

compreende um material polimérico e um surfactante, diferentemente do objeto da atual invenção proposta.

A patente PI0207249-1 refere-se a um método para tratar uma doença, uma deformação ou um distúrbio de um paciente humano ou veterinário, compreendendo a  
5 preparação de hidrogéis sintéticos, biodegradáveis, reticulados por radiação e o seu uso em várias aplicações, incluindo certas aplicações médicas nas quais o(s) hidrogel(éis) é(são) implantado(s) sobre o ou dentro do corpo de um paciente ou humano ou animal. Hidrogéis sintéticos, biodegradáveis reticulados por radiação desta invenção podem ser preparados pela irradiação de monômeros (por exemplo,  
10 hidrocarbonetos etilenicamente insaturados tais como monômeros acrílicos e monômeros metacrílicos) ou de polímeros, alguns dos quais são biodegradáveis ou contém unidades ou subunidades biodegradáveis. Aplicações médicas especiais dos referidos hidrogéis incluem aplicações nas quais o hidrogel é utilizado para hemóstase, aumento de tecido, engenharia de tecido, fechamento de punções  
15 vasculares ou de ferimentos e outras aplicações. Entretanto, os referidos hidrogéis não se caracterizam por um hidrogel híbrido.

A patente PI0700509-1 refere-se a nano-hidrogéis de sulfato de condroitina modificado. Tal invenção consiste num hidrogel inédito constituído de esferas em escala nanométrica de sulfato de condroitina modificada. A síntese desse novo  
20 material é realizada através da reticulação do sulfato de condroitina modificado com acrilatos em solução aquosa contendo persulfato de sódio. As nanoesferas de hidrogéis desenvolvidas apresentam dimensão média inferior a 1 micrometro (1  $\mu\text{m}$ ). A vantagem da utilização do nano-hidrogel frente às matrizes de hidrogéis de dimensões macroscópicas está na maior versatilidade de aplicações. A principal aplicação das  
25 nanopartículas de hidrogéis, os nano-hidrogéis, e como sistema de liberação específica e controlada de fármacos, por exemplo, está no tratamento das artrites, em especial a artrite reumatóide. As nanoesferas carregadas contendo um ou mais fármacos podem ser injetadas diretamente nas articulações. Deste modo, cada nanoesfera atuará como um dispositivo de liberação disponibilizando o fármaco com  
30 uma cinética de liberação própria. Estes hidrogéis também não possuem as características inéditas da presente invenção.

A patente PI0510176-0 refere-se à hidrogéis contendo alcoóis de polivinila e/ou copolímeros de álcool de polivinila com geometrias espaciais, ao processo para a preparação dos referidos hidrogéis e à aplicação dos referidos hidrogéis como

materiais no setor biomédico e farmacêutico, para: preparação de lentes de contato, liberação controlada de substâncias ativas, como suporte para aprisionamento de biocatalisadores imobilizados, como suporte para catalisadores de metais de transição, como material para preparação de membranas reativas, como aditivos para líquidos de perfuração, como agente de deslocamento de volume no transporte de óleo, como aditivo para cimento e como agente de adição para líquidos de viscosidade elevada, como, por exemplo, petróleo para aperfeiçoamento do comportamento de escoamento e para o transporte rápido, assim como componente de artigos cosméticos.

A patente PI0602028-3, hidrogéis pH-responsivo constituído de goma arábica quimicamente modificada, refere-se a uma matriz tridimensional de hidrogel sem revestimento e com pH-responsivo, composto de material biodegradável (goma arábica), obtida através de copolimerização da goma arábica quimicamente modificada com metacrilato de glicidila. O hidrogel de goma arábica modificada é um dispositivo com características hidrofílicas que não se dissolve em água e seu perfil de liberação não depende somente do pH, mas, também do seu grau de hidratação. Este material é extremamente apropriado para ser aplicado como dispositivo oral de liberação sustentada de fármaco para regiões específicas do trato gastrointestinal. Porém, não se caracteriza por um hidrogel esterilizado simultaneamente no processo de síntese.

A patente PI0312290-5 descreve um processo de preparação de hidrogéis polimerizados, em particular de adesivos de hidrogéis que são capazes de aderir em pele de mamíferos e podem ser usados em vários produtos para o cuidado pessoal, tais como de manuseio de resíduo. Os hidrogéis aqui descritos são caracterizados por quantidade muito baixa de monômeros iniciais residuais de purezas e/ou de subprodutos que poderiam ser formados durante a polimerização. Especialmente, os hidrogéis são preparados pela adição de removedores e/ou de agente de transferência de cadeia antes da polimerização. Tem sido verificado que com a adição dos referidos removedores as propriedades de matéria do hidrogel polimerizado diferem das propriedades de géis polimerizados sem removedores, ou seja, tais removedores específicos também atuam como agentes de transferência de cadeia na polimerização radicalar. De qualquer forma, tais hidrogéis são preparados por processo distinto ao proposto nesta invenção.

Outros estudos mostraram que, também, os agentes de transferência de cadeia, que não são removedores para monômero(s) residual(ais), impurezas ou subprodutos, influenciam as propriedades de material do adesivo de hidrogéis polimerizado. Também neste caso não se faz uso da radiação de fonte gama ou feixe de elétrons e não se produz um material híbrido esterilizado.

Conclui-se, portanto, que não existe no estado da técnica uma composição híbrida de componentes orgânicos, como polímeros, e componentes inorgânicos do tipo argila, composição esta que apresenta vantagens para utilização em liberação controlada de medicamentos.

#### 10      **Objetivos da invenção**

Seguindo a mesma linha de pesquisa de hidrogéis e com base em trabalhos da literatura, é objeto desta invenção um processo para formular e preparar hidrogéis à base de poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP), poli(álcool vinílico) (PVAI), poli(glicol etilênico) (PEG), Agar, ou uma mistura destes, ou outro polímero hidrossolúvel, e de aditivo nanoparticulado de argila. A polimerização por radiação forma radicais que vão se recombinando para formar redes poliméricas entrelaçadas. A presença de argila provoca a reticulação do polímero sobre sua superfície intercalando-se com o mesmo. Os espaços interlamelares da argila são então preenchidos por fase polimérica. Dessa forma, obtém-se uma rede polimérica tridimensional onde pode ser imobilizado em seu interior o fármaco de interesse para tratamento tópico de Leishmaniose cutânea. Adicionalmente, o processo relatado nesta invenção permite simultaneamente a polimerização, a imobilização do fármaco e a esterilização de todo o sistema de liberação. O produto final obtido é uma membrana híbrida e estéril para encapsular o fármaco de interesse e controlar sua liberação no paciente.

De maneira particular, a utilização de sistemas matriciais constituídos por diversos tipos de polímeros, dentre eles o poli(álcool vinílico) (PVAI) e poli(N-2-pirrolidona) (PVP), são opção interessante, sendo uma das estratégias mais empregadas quando do desenvolvimento de uma formulação de liberação modificada devido às vantagens inerentes a estes sistemas: biodegradabilidade, versatilidade, eficácia, baixo custo e produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais. Além disso, a utilização de sistemas matriciais permite a incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármacos. Do ponto de vista tecnológico, um sistema matricial pode ser definido como sistema que controla a liberação da(s)

substância(s) ativa(s), molecularmente dispersa(s) ou dissolvida(s), num suporte resistente à desintegração (polímero ou agente formador da matriz).

5 O hidrogel proposto neste invento será aplicado como membrana terapêutica contendo o fármaco de interesse para tratamento de Leishmaniose sobre superfície cutânea em tecidos lesados (Amato V. S. 2005). Tendo em vista que a Leishmaniose provoca um ferimento de difícil cicatrização que ocorre de fora para dentro, formando uma crosta, a troca de curativo com muita frequência pode acarretar a retirada desta crosta retardando a cicatrização.

#### **Descrição detalhada da invenção**

10 Para fins da presente invenção, os termos “hidrogel(éis)” e “membrana(s) de hidrogel(éis)” podem ser intercambiáveis na presente descrição.

A presente invenção descreve formulações de membranas de hidrogéis híbridas de base polimérica a partir de soluções poliméricas hidrossolúveis de poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP), poli(álcool vinílico) (PVAI), poli(glicol etilênico) (PEG), Agar, 15 ou uma mistura destes, ou outro polímero hidrossolúvel, e de aditivo nanoparticulado de composição argilosa. A presente invenção também descreve o processo de obtenção dos referidos hidrogéis, o qual se dá por meio da polimerização por irradiação da mistura de polímeros com aditivo de argila. Formam-se radicais que se recombina para formar redes poliméricas tridimensionais, enquanto a argila induz à 20 reticulação do polímero sobre sua superfície intercalando-se com o mesmo. Os espaços interlamelares da argila são, em seguida, preenchidos por fase polimérica. O fármaco de interesse é então encapsulado na rede polimérica reticulada e dentro das galerias da nanopartícula de argila, sendo liberado pela água contida no hidrogel.

Um aspecto da invenção refere-se a diferentes formulações de hidrogéis que 25 podem ser obtidas pela preparação de soluções compostas de polímeros hidrossolúveis aditivados ou não, com antioxidantes, aditivos anti-UV ou outros estabilizantes. De acordo com modalidades da invenção, as soluções poliméricas podem compreender PVAI, PVP, outro polímero hidrossolúvel, como PEG, Agar ou quitosana, além de uma mistura de PVP e Agar, ou PVP e PVAI, ou outro polímero 30 hidrossolúvel. De acordo com outra modalidade da invenção, o aditivo nanoparticulado de argila compreende silicatos provenientes de material argiloso e compreende argilas do tipo bentonita, laponite RD e montemorilonita. Quando do uso de argila do tipo bentonita, a mesma deve ser previamente tratada com sais quaternários de amônio.

Outro aspecto da invenção refere-se ao processo de obtenção dos hidrogéis compreendendo a dissolução dos referidos tipos de argila nas soluções poliméricas aquosas, variando-se a porcentagem do aditivo nanoparticulado de acordo com a cinética desejada de liberação do fármaco. O material argiloso deve estar  
5 perfeitamente disperso, em íntimo contato com a solução polimérica. A mistura resultante passa por um processo de polimerização por radiação ionizante de fonte de Co-60 ou de feixe de elétrons, ou por efeito de raios ultravioleta em presença de peróxidos.

Outro aspecto da invenção refere-se ao produto obtido, hidrogel híbrido, por as  
10 referidas formulações e pelo referido processo de obtenção. A matriz do hidrogel consiste de uma rede polimérica tridimensional híbrida e reticulada (matriz do hidrogel) com aspecto íntegro e ausente de deformações (rachaduras ou bolhas) que possam ser formadas durante o processo de síntese. No interior da matriz do hidrogel pode ser imobilizado o fármaco de interesse para promover sua liberação controlada. Sob o  
15 ponto de vista físico, a membrana é flexível e de elevada maciez para sua aplicação tópica. A esterilização da membrana e de todo o sistema de liberação é promovida pela radiação. A característica híbrida é promovida pela composição orgânica de polímeros e pela parte inorgânica de silicatos provenientes de material argiloso, em que a presença de argila provoca a reticulação do polímero sobre sua superfície,  
20 intercalando-se com o mesmo, e ainda promove o retardamento da liberação do fármaco de interesse, diferentemente das membranas reticuladas não-híbridas.

Outro aspecto da invenção refere-se à aplicação do hidrogel com o fármaco de interesse, que compreende o glucantime ou outro fármaco adequado à terapia de tratamento tópico de Leishmaniose cutânea, de maneira que o hidrogel híbrido de  
25 base polimérica contendo argila intercalada e esfoliada possa liberar o fármaco de forma lenta e controlada, em um intervalo de 40 a 60 horas ou maior, sobre uma superfície cutânea. Tendo em vista que a Leishmaniose provoca um ferimento de difícil cicatrização, que se dá de fora para dentro formando uma crosta, a troca de curativo com muita frequência pode acarretar a retirada desta crosta retardando a  
30 cicatrização. Nesse sentido, a durabilidade da membrana aplicada em forma de curativo deve ser de cerca de 10 dias, o que possibilita a troca em período mínimo de 5 dias. Diferentemente, o tratamento convencional (aplicação via parenteral intravenosa ou intramuscular) apresenta uma série de inconvenientes, dentre eles o

fato de ser acompanhado de efeitos colaterais incluindo cardiotoxicidade e hepatotoxicidade.

A seguir serão descritos exemplos, não limitativos, de modalidades de realização da invenção.

5        Exemplo 1

Foram sintetizadas soluções poliméricas de 10 a 30% de PVAI, 10 a 30% de PVP, 0,5 a 4% de outro polímero hidrossolúvel, como PEG 1 a 5% e Agar 1 a 3%, com aditivo nanoparticulado de argila, variando-se a percentagem de 1 a 50%, de acordo com a cinética desejada de liberação do fármaco. A Figura 1 apresenta as  
10       concentrações de liberação do fármaco glucantime a partir de membranas imobilizadoras de glucantime e que possuem o componente retardador.

Exemplo 2

Hidrogéis poliméricos com argila Laponite RD são sintetizados de acordo com a necessidade da liberação para do tratamento. São hidrogéis, contendo 90 a 98% de  
15       água, sendo processados por batelada e derramamento a quente sob forma. Após resfriamento, as formas fechadas são diretamente irradiadas em fonte de Cobalto-60 com o qual a membrana é polimerizada e esterilizada.

## REIVINDICAÇÕES

- 1- Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, caracterizado por a formulação das membranas de hidrogéis híbridos compreender soluções compostas de polímeros hidrossolúveis e de aditivo nanoparticulado de composição argilosa.
- 2- Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com as reivindicação 1, caracterizado por as soluções compostas de polímeros hidrossolúveis serem aditivadas ou não com antioxidantes, aditivos anti-UV ou outros estabilizantes.
- 3- Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por os polímeros hidrossolúveis compreenderem poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP), poli(álcool vinílico) (PVAI), Agar, quitosana, ou outro polímero hidrossolúvel.
- 4- Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por os polímeros hidrossolúveis compreenderem uma mistura com poli(glicol etilênico) (PEG) de baixa massa molar em concentração de 0,5 a 3%.
- 5- Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por os polímeros hidrossolúveis compreenderem uma mistura composta de PVP e Agar, nas faixas de concentração de 10 a 30% e de 1 a 3%, respectivamente.
- 6- Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por os polímeros hidrossolúveis compreenderem PVAI ou uma mistura de PVAI com PVP, na faixa de concentração de 10 a 30%.
- 7- Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o aditivo nanoparticulado de composição argilosa compreender silicatos provenientes de uma mistura de argilas do tipo bentonita.
- 8- Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o aditivo nanoparticulado de composição argilosa compreender silicatos provenientes de uma mistura de argilas do tipo Laponite RD.

- 9- Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o aditivo nanoparticulado de composição argilosa compreender silicatos provenientes de argila do tipo montemorilonita.
- 5      **10-** Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por a argila do tipo bentonita ser previamente tratada com sais quaternários de amônio.
- 10      **11-** Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por seu processo de obtenção compreender as seguintes etapas: (a) dissolução de aditivo nanoparticulado de composição argilosa em solução de polímeros hidrossolúveis; e (b) polimerização da mistura obtida em (a) por radiação.
- 15      **12-** Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por a percentagem de aditivo nanoparticulado de composição argilosa variar entre 1 a 50%, de acordo com a cinética desejada de liberação controlada do fármaco encapsulado.
- 20      **13-** Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por a polimerização por radiação compreender a radiação ionizante de fonte de Co-60, ou de feixe de elétrons, ou o efeito de raios ultravioleta em presença de peróxidos.
- 25      **14-** Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por a radiação formar um hidrogel com membrana flexível e de elevada maciez.
- 30      **15-** Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por a radiação promover a esterilização da membrana e de todo o sistema de liberação do fármaco.
- 30      **16-** Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por a matriz do hidrogel obtida por radiação consistir de uma rede polimérica tridimensional híbrida e reticulada.
- 30      **17-** Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com as reivindicações 16, caracterizado por a rede

polimérica tridimensional híbrida e reticulada possuir aspecto íntegro e ausente de deformações.

- 5       **18-**Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por a rede polimérica tridimensional híbrida e reticulada consistir de parte orgânica de polímeros e parte inorgânica de silicatos provenientes de material argiloso.
- 10       **19-**Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por a parte inorgânica de silicatos provenientes de material argiloso estar perfeitamente dispersa em íntimo contato com parte orgânica de polímeros.
- 15       **20-**Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por a parte inorgânica de silicatos provenientes de material argiloso promover a reticulação do polímero sobre sua superfície, intercalando-se com o mesmo.
- 20       **21-**Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por a parte inorgânica de silicatos provenientes de material argiloso ser intercalada, esfoliada ou de natureza sintética e de fácil hidratação para a liberação do fármaco de interesse.
- 25       **22-**Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por a parte inorgânica de silicatos provenientes de material argiloso promover o retardamento da liberação do fármaco de interesse.
- 30       **23-**Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por a parte orgânica de polímeros encapsular o fármaco de interesse e/ou a parte inorgânica de silicatos provenientes de material argiloso encapsular um ou mais fármacos de interesse.
- 24-**Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por o fármaco de interesse estar localizado ou encapsulado dentro das galerias da nanopartícula da argila, sendo liberado pela água contida no hidrogel.

**25-**Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por o fármaco de interesse compreender qualquer fármaco para tratamento tópico de doenças.

5       **26-**Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por o fármaco de interesse compreender qualquer fármaco para tratamento tópico de Leishmaniose cutânea.

10       **27-** Hidrogel híbrido contendo material nanoparticulado para encapsulamento de fármaco, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por o fármaco compreender o glucantime ou outro adequado à terapia de tratamento tópico da Leishmaniose.

## **RESUMO DA PATENTE DE INVENÇÃO “HIDROGEL HÍBRIDO CONTENDO MATERIAL PARA ENCAPSULAMENTO DE FÁRMACO”**

A presente invenção refere-se à formulação, ao processo de obtenção e ao hidrogel híbrido de base polimérica contendo material para encapsulamento de fármaco de interesse. Mais particularmente, a invenção descreve a síntese de membranas híbridas de polímero-argila por processo de polimerização por irradiação para imobilização de fármaco de interesse e sua adequação à liberação. As referidas membranas híbridas são preparadas à base de polímero hidrossolúvel, como poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP), poli(álcool vinílico) (PVAL), poli(glicol etilênico) (PEG), Agar, quitosana, ou outro polímero hidrossolúvel, ou uma mistura destes, e de aditivo nanoparticulado de argila, que é dissolvido na matriz polimérica. O processo de polimerização por radiação da solução polímero-argila resulta na formação de uma rede polimérica tridimensional híbrida e reticulada, onde pode ser imobilizado em seu interior e liberado de forma controlada o fármaco de interesse para tratamento tópico de doenças. Adicionalmente, o processo relatado nesta invenção permite simultaneamente a síntese da solução polimérica, a imobilização do fármaco e a esterilização de todo o sistema de liberação.